Congestive Heart Failure [CHF]

① Definition :

It's a mechanical myocardial disease in which the COP is insufficient for the needs of the body.
↓
metabolic

← يعني الدم اللي طالع من القلب مش كافي لإحتياجات الجسم.

take care → it's a mechanical disease
→ not ischaemic = (angina) , not electric (arrythmia).

ال ischaemic ده كلام ال angina ← فاكر؟

الحتة دي علشان ال False & True

← خلي بالك يا حبيبي ← دكتورة إبتهال فعلاً طيبة ← لكن ذكية جداً! ومحتاجة بانك تبقى مصحصح أوي معاها وإنت بتجاوب

لذلك خلي بالك وركز في كل كلمة ← بلاش سلامة النية دي.

Nicorandil

② Causes :
→ ⓐ drugs
→ ⓑ diseases

ⓐ Drugs
→ those cardiac depressent drugs
→ if one of them is taken in a toxic dose or if 2 or more drugs are taken together causing severe depression of heart → till failure.

→ examples :
- * β Blockers
- * Ca^{+2} channel Blockers
- * Na^{+} " "

ⓑ Diseases

* Myocardial infarction :

a part of heart is dead
∴ Can't pump blood → ∴ COP is less than metabolic body needs

* hypertension (chronic) :

→ here → ↑Preload & ↑afterload

لذلك القلب بيبذل مجهود كبير أوي علشان يضخ كل الدم اللي واصله.

← هييجي في وقت ← القلب هيتعب ← ومش هيقدر يضخ كل الدم اللي واصله

when COP becomes less than Preload → heart failure occurs

علشان تشوف العلاقة بين CHF بالقلب المتضخم

* Hyperthyroidism :

here in hyperthyroidism → the metabolic demands of the body is very very very high

so at certain time → the COP becomes insufficient to cover the body metabolic needs (demands)

← أول ما الواحد بيبتدي يدخل في حالة CHF ← الجسم بيحاول يضبط نفسه علشان يزود الـ COP ← بحيث إنه يغطي الـ metabolic body needs

← بيعمل إيه يعني؟ تعالا نشوف.

③ The Compensatory response

ⓐ Early response

ⓑ slow response

ⓐ early response (Neurohumoral response)

Sympathetic stimulation

- ↑ HR (tachycardia) ↑ B1
- Vasoconstriction α1 ~~B~~
  - ↓ ↑ preload & afterload
  - يعني جه يكحلها عماها لأن زيادة الـ afterload & preload كانوا من أسباب الـ CHF أصلاً ← يبقى كدة العملية باظت أكتر.

Renin angiotensin aldosterone stimulation (↑ RAAS)

- Ag II
  - ↓ Vasoconstriction
  - نفس الكلام هزفت
- Aldosterone
  - ↓ H_2O / Na^+ retention → Causes edema
  - ↓ يبقى اللي عنده CHF ← هلاقي عنده edema
- ADH Antidiuretic H
  - ↓ Vasopressin H_2O retention

ⓑ slow (late) response

→ this is done by enlargement of heart muscle (cardiomegaly)

→ علشان كده → أكتر حاجة مميزة في الـ CHF إن القلب بيكون متضخم.

→ although these responses (early & late) may temporarily improve the Cardiac output → they increase the Load on the heart which contributes to a further decline in Cardiac functn.

زي ما قلنا ← جينا نكحلها عميناها.

← طيب وبعدين يعني؟ نسيبه يموت يعني؟

← مين قال لك كده؟ أمال إحنا إسمنا صيادلة ليه؟ علشان نعالجه

← تعالا بقا نعالجه

④ The main therapeutic Strategies

يعني ← الخطوط العريضة للعلاج وبعد كده هندرس كل واحدة بالتفصيل.

ⓐ ↓ Preload

ⓑ ↓ afterload

ⓒ ↑ intrinsic heart activity (inotropism)

يعني أزود قوة الـ contractn ← من غير ما أزود الـ HR

ⓓ ↓ neurohumoral response

اللي هو بتاع الـ rapid response

- Sympathetic
- RAAS
- Antidiuretic hormone (ADH)
  - * called vasopressin
  - ↓ H_2O retention

معلش زود المستقري على الصفحة اللي فاتت

وهنبدأ بأهم حاجة

وهي إني أزود القوة بتاعت الـ contraction بتاعت الـ heart علشان أزود الـ COP وأقدر أغطي الـ metabolic body needs

ودي كانت رقم ⓒ ـه هندرسها بالتفصيل الممل وبعد كده نرجع لـ ⓐ ، ⓑ و ⓓ ـه اوعى تتوه مني ـه اوعى ـه اوعى.

ⓒ ↑ intrinsic heart activity (inotropy)

↓

Cardiotonic drugs

- Cardiac glycosides (Digitalis)
  هنتكلم عنه المحاضرة كلها تقريباً
- B agonists
  أظن زهقنا منها علشان كده ـه هنقول عنها كلمتين كده في الآخر خالص.
- phosphodiesterase inhibitors
  هنقول برضه عنها كلمتين كده في الآخر.

ـه تعالوا بنا نبدأ الشغل التقيل مع الـ

Cardiac Glycosides

↓

Digitalis

ـه امشي معايا خطوة خطوة ـه وانت هتلاقي نفسك في الآخر بتقول يا سلام على المعلومات الحلوة ـه بس علشان خاطري افهم ـه سامعني ـه افهم

ⓐ Origin & structure ∴

Glycosides are obtained from ∴
- * leaves of digitalis purpurea → digitoxin
- * 〃 〃 〃 lanata → 〃 & digoxin.
- * Seeds of strophanthus gratus → Ouabain

كل ده بنقول عليه في الآخر Digitalis علشان نختصر على نفسنا.

Glycosides are composed of ∴
- * aglycone (genin) part → responsible for the pharmacological effect ie// pharmacodynamic
- * glycone (sugar) part → modify H_2O, Lipid solubility ∴ affect potency, duratn// of actn// ie// pharmacokinetic.

ⓑ Pharmacokinetics ∴

كل ده لسه هبل

Drug	GIT absorptn//	Protein binding	t ½	Metabolic route.
Digoxin	75%	30%	36 hrs	Kidney.
Digitoxin	90%_100%	96%	5_7 days	Liver ∴ not taken by a patient wz liver problems
Ouabain	Poor ∴ give IV	not bound	21 hrs	Kidney.

ⓒ Pharmacodynamics : → i) Mechanism of actn.
→ ii) Pharmacological effects

من هنا بنا كلام جامد أوى ومحتاج تركيز وفهم.

i) Mechanism of actn.

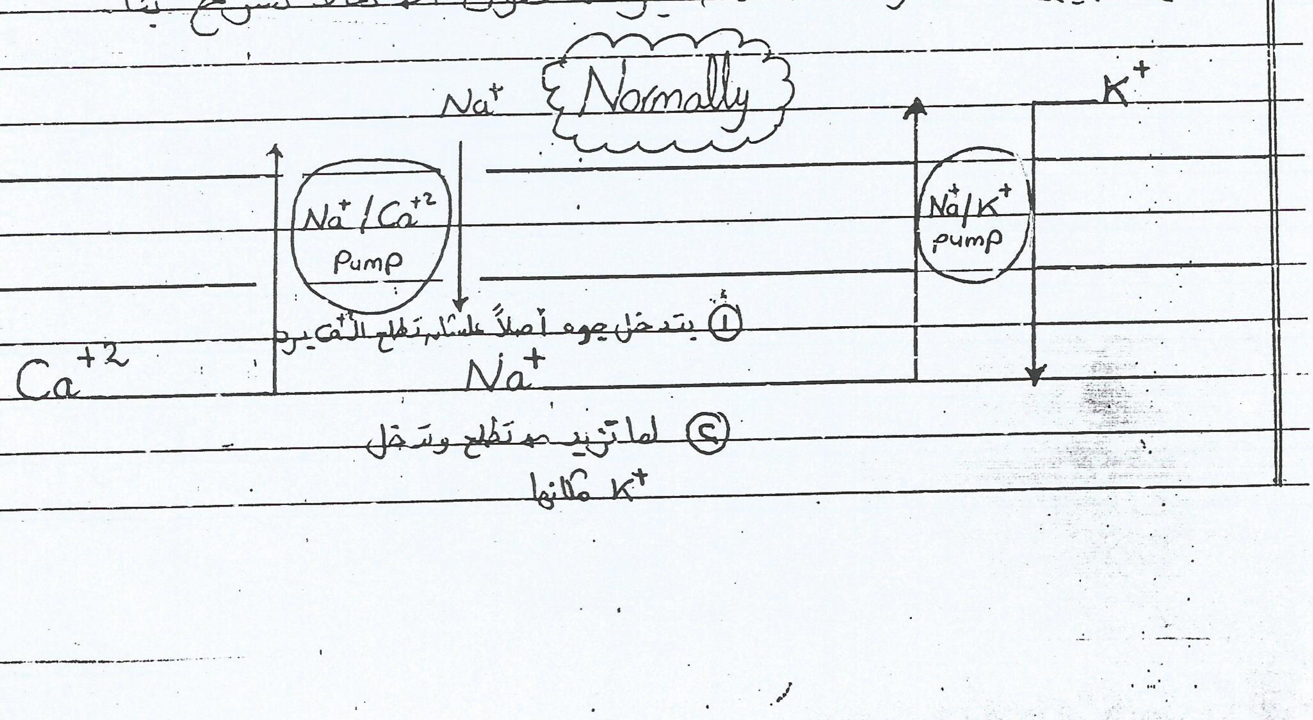
→ Digitalis Glycosides are competitive inhibitor of Na^+/K^+ (ATpase) pump

→ This leads to increase in intracellular Na^+ conc.

→ This will stimulate Na^+/Ca^{+2} exchange so that less Ca^{+2} is removed from the cell
∴ intracellular Ca^{+2} increases → stimulates further Ca^{+2} release from sarcoplasmic reticulum

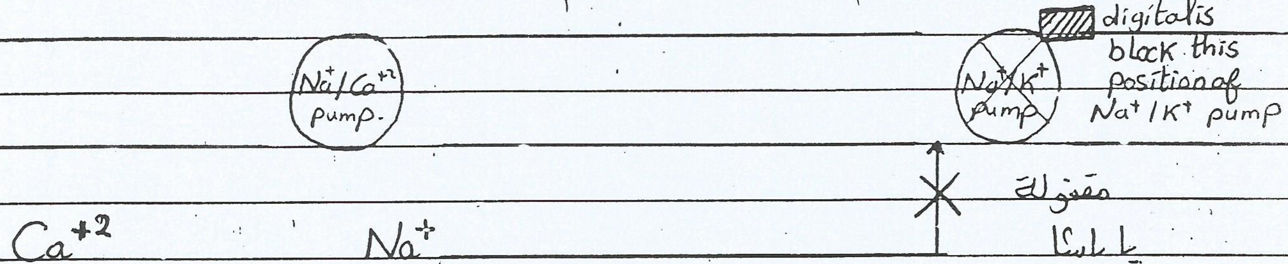
∴ ↑ Contractn. Force

وطبعاً حضرتك مش فاهم أي حاجة
← يا حبيبي أنا عارف ← من غير ما تقول ← تعالا نشرح بنا


Normally
Na+
K+
Na+/Ca+2 Pump
Na+/K+ pump
① يتدخل جوه أصلاً علشان تطلع الـ Ca+ بره
Ca+2
Na+
② لما تزيد ← تطلع وتدخل
K+ مكانها

تعالا نشوف لما أقفل الـ Na^+/K^+ pump بالـ Digitalis ← إيه اللي هيحصل؟

مهم جداً جداً ← هتفهم ليه بعدين (competitive block)



مقفولة يا باشا مفيش خروج ← هنا ← ابحث عن مكان آخر للخروج

- when Na^+/K^+ pump is blocked

→ ↑ Na^+ Conc.

← هنا بقا ← الـ Na^+ تقول للـ Ca^{+2}

أنا آسفة ← أنا مش هادخل جوه تاني

← أنا كنت بادخل جوه علشان أطلعك إنتي بره

لكن أنا بادخل ومش عارفة أطلع

← يبقى Toz فيكي أنا مش هادخل تاني

وخليكي إنتي بقا جوه ← وأنا مالي

this is what's meant by stimulatn,, of Na^+/Ca^{+2} exchange

يعني ← أنا مش عارفة أطلع ← لا sorry ← أنا أصلاً مش ← هادخل وإنتي إتحبسي مكاني ← Toz فيكي.

← يعني خدي مكاني (exchange) في الحبسة

This leads to less Ca^{+2} removed from the cell

→ So → ↑ intracellular Ca^{+2}

So → stimulates more Ca^{+2} release from sarcoplasmic reticulum

So → ↑ Contractn,, force

← لو لسه مش فاهم ← Toz فيك ← hehe ← أنا بأهرج طبعاً

← لو لسه مش فاهم ← تعالا لي وأنا أظبطك

Effect of DigiTalis on Heart

ContracTility

* ↑ Ca^{++} inTracellular →
↑ contractn force →
ventricular ejectn →
↓ end systolic Vol.
→ ↓ Cardic megaly →
↑ renal perfusion →
↓ renal ischaemia

* by ↑ contractn force it is supposed To ↑ o_2 demand
But ↑ COP → ↓ wall Tension of myocardium → ↓ o_2 demand

* ↑ mechanical efficiency

$$M.E\uparrow = \frac{\text{Cardic work}\uparrow}{o_2\,\text{demand}\downarrow}$$

RhyThmicity

* ↓ H R by

1. Direct (weakeff)

Inhibitn Na^+/K^+ pump
So ↓ repolarizatn in Phase ④ of myocardial Cells

2. inDirect (strong)

- ↑ stimulatn of vagal Tone in medulla oblon.
- stimulate Baroceptor → vagal → S.A.
- sensitizatn of S.A node

automaticity

* S.A not affected
→ ↑ automaticity of Cardiac muscle in case of Toxic dose
→ ↑ Ca^+ overload
→ EcTopic Focus may be generated

??

ExciTability

1. Direct

	aTria	vent	A.V nod
→ ARP	↓	↓	↑
→ Conductn velocity	↑	↑	↓

2. inDirect

	aTria	vent	A.V nod
→ ARP	↓	no effect on vagus	↑
→ C. vel	↑		↓

كده الـ M.O.A. خلص

ii) Pharmacological effects

① heart ② B.P. ③ ECG ④ Kidney.

Contractility, automaticity , Rhythmicity, excitability, conductivity

واضح يا ام احنا هنتكلم شوية كتير عن الـ Effect on heart.

① Effect on heart

ⓐ Contractility :

→ ↑ Ca^{+2} intracellular → ↑ Contractn force → ↑ ventricular eJectn (ضخ الدم) → ∴ ↓ End Systolic volume

يعني الـ Blood اللي فاضل في القلب بعد الـ systole بيبقى قليل جداً

← الـ Blood ده هو اللي كان بيضغط على القلب ويعمل Cardiomegaly

← يبقى لما أطلع الـ Blood ده ← ↓ Cardiomegaly

∴ ↓ End diastolic size

→ ↑ Contractn → ↑ COP → ↑ renal perfusion → ↓ renal ischaemia

أكيد ← هيقول ← إنه إحنا بنزود ال Contractn. ← يبقى أكيد بنزود ال O_2 demand بتاع القلب

← تفكير معقول ← لكن ← أنا في المقابل قللت ال Blood اللي فاضل جوه القلب

← ال Blood ده كان عامل Tension على ال walls بتاعت ال Ventricles
وال Tension ده كان مزود ال O_2 demand
← لما أقلل ال Tension ده ← يبقى أنا قللت ال O_2 demand
← يبقى أنا عليت ال O_2 dem. من ناحية وقللته من ناحية
يبقى ال net result ← No change in O_2 dem.
← تقول بقا الكلامين دول بالإنجليزي

→ By inhancing heart contractility using digitalis → it was supposed that O_2 demand of heart will increase.

But → digitalis → ↑ COP → ∴ ↓ in size & wall tension of myocardium which ↓ O_2 consumptn.

∴ Digitalis increases the Mechanical efficiency of the heart

where :

$$\boxed{\text{Mechanical efficiency}(\uparrow) = \frac{\text{Cardiac work } (\uparrow)}{O_2 \text{ consumptn. } (\downarrow)}}$$

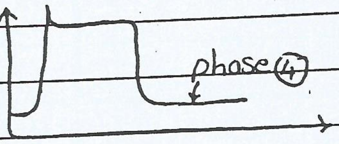
ده طبعاً بجانب إن ال Digitalis بيقلل ال Heart rate
ولسه هنشوف دلوقتي إزاي بيقلله ← إتقل عليا.

ⓑ Rhythmicity : → Digitalis slows down the heart rate

By

Direct effect (weak effect)

- By direct inhibitn of Na^+/K^+ pump ∴ delaying repolarizatn (phase ④) of myocardial cells itself.



Indirect (strong) effect

- Digitalis → ↑ vagal tone By :

ⓐ stimulatn of vagal centre in medulla oblongata

ⓑ stimulatn of Baroreceptor to stimulate vagal tone to S.A. node

ⓒ sensitizatn of S.A. node to effect of vagus

يعني الـ S.A. يبقى sensitive للـ vagus

وهو ده الـ effect الأقوى لأن الـ rhythmicity

بتتحدد Mainly بالـ S.A. مش بالـ myocardial cells.

ⓒ Automaticity :

→ of S.A. node → isn't affected

→ of Cardiac muscles → Automaticity ↑ → in case of toxic dose

- This is caused by Ca^{+2} overload
- Ectopic foci may be generated

إيه علاقة بقا الـ Ca^{+2} overload ده؟

يعني يا سيدي ده الـ Ca^{+2} ده مش (+ve) ؟ ده يعني هيقرب الـ resting membrane potential

من الـ threshold ده أكتر من الـ S.A. ده ممكن كده تتحول لـ Ectopic foci

و كمان لو الـ Ca^{+2} أصبح أكتر من الـ Na^+ جوه الـ cell (في حالة toxic dose)

ده ممكن يجبر الـ Na^+ إنه يدخل علشان يطلع الـ Ca^{+2} بره

فالـ Na^+ influx ده يعمل depolarizatn سريع جدا أسرع من الـ S.A. node لذلك

الـ myocardial cells تتحول إلى Ectopic foci.

ⓓ Excitability :

Effects	Atria	A-V node	Ventricles
Direct on			
① ARP absolute refractory period.	↓ due to ↑Ca^{+2} inside the cell.	↑	↓ due to Ca^{+2} inside the cell
② Conductn Velocity	↑	↓	↑
Indirect			
① ARP	↓	↑	no effect of vagus on Ventricles.
② Conductn Velocity	↑	↓	

يعني يا حبيبي ← علشان أنا عارف إنك بدأت تتلخبط

← لو سألك عن الـ Rhythmicity ← تبص على الـ indirect effect على الـ S.A. ← أكيد الـ vagal بيقلل الـ rhythmicity

← لو سألك عن الـ automaticity ← تبص على الـ Ca^{+2} ← جوه الخلية ← ↑ automaticity وممكن يسبب ectopic foci في الـ toxic dose

← لو سألك عن الـ ARP ← في الـ atria, ventricle ← تبص على الـ Ca^{+2} ← جوه الخلية يبقى ↓ ARP ← مما يؤدي إلى ↑ conductn vel. ← وده الـ direct effect

لو الكلام عن الـ ARP في الـ atria, ventricles ← indirect effect
← الـ ventricles ملهاش علاقة بالـ vagus
← الـ atria ← بتزيد الـ Conductn vel. والـ ARP بيقل ودي حاجة
أخدناها من زمان في الـ autonomic

قلنا إن الـ sympathetic والـ parasympath. بيكونوا antagonisms
لبعض ماعدا بعض الحاجات
مثل الـ Male sexual functn والـ Salivary Secretn
وأخيراً الـ Conductn velocity في الـ atria ← كانوا هما الإتنين
بيزودوا الـ Conductn velocity.

← لو الكلام عن الـ ARP في الـ A.V node ← لازم تعرف إنه
بيقلل الـ A.V conductn ويزود الـ ARP ← directly , indirectly.

من الآخر ← أهم حاجات

① Contractility of heart Ms ↑ /

② A. V. Conductn ↓ /

③ Heart Rate ↓ /

④ Excitability of Ms ↑ /
∴ at high dose → probability of ectopic foci ↑
∴ probability of arrythmia ↑
this is called digitalis induced arrythmia

كل ده الـ effect بتاع الـ digitalis على الـ heart
لو في أي لخبطة تعالا لي ← أنا فاهمها كويس ← بس مش عارف أوصلها
بالكتابة ← علشان كده طلبت منك تحضر المحاضرة.

② Effect on Blood Pressure

في حالة ال CHF أصلاً

← ال COP قليل ← لذلك ال Systolic B.P. بيبقى قليل

وال PR عالي ← " " diastolic B.P. " عالي.

← لما أديله ال Digitalis

ال COP هيزيد ← لذلك ال Systolic B.P. هيزيد

وال Baroceptors هتحس بكده ← تقوم تعمل reflex vasodilatatn,,

لذلك ال PR هيقل ← Diastolic B.P. هيقل.

← يبقى أنا بال Digitalis ← زودت ال S.B.P. وقللت ال D.B.P.

→ ① Digitalis increases stroke volume → ↑ COP → ↑ S.B.P.

→ this ↑ in COP stimulate Baroreceptors which stimulate reflex vasodilatatn,, → ↓ Peripheral resistance (P.R.)

∴ ↓ D.B.P.

③ Effect on ECG

دائماً ← في أي ECG ← لازم نتكلم عن 3 regions

① PR interval → reflecting A.V conductn,
* digitalis → delays A.V. conductn, ∴ Prolong PR.

② QRS interval → depolarizatn, time of ventricles
* digitalis → ↑ Ca^{+2} inside → rapid depolarizatn, ∴ shorten QRS.

③ QT interval → ARP of ventricles.
الدكتورة لم تقل عنها أي شئ في الـ digitalis

دول الـ 3 regions الأساسيين اللي لازم نتكلم عنهم

in digitalis therapy ∶
④ depressed ST segment } in Case of toxicity
⑤ inverted T wave }
ودول يتحفظوا كده ← الدكتورة قالت إن سببهم صعب جداً إنها تشرحه ومش مهم بالنسبة لنا.

وده آخر effect.

④ Effect on Kidney

① The ↑ in COP → ↑ renal perfusion → ↑ glomerular filteratn → ↑ urine formatn & output (diuresis)

② It normalize Blood pressure
∴ ↓ Sympathetic tone → ↓ vasoconstrictn → ↓ ischemia
∴ ↓ renin release, Ag II, Subsequent Na^+/H_2O retention
∴ Diuresis.

③ Na^+/K^+ pump inhibitn Can act like spironolactone diuretic
ie K^+ sparing diuretic.

كده نبقى خلصنا كل ال effects بتاعت ال Digitalis
OFFFFFFF

فاكر ده إحنا كل ده كنا بنتكلم عن ال pharmacodynamics ⓒ بتاعت ال digitalis

M.O.F ← → effects

فاضل حبة كده points
بس كل واحدة منهم حاجة صغيرة
مش كبيرة

ⓓ Therapeutic uses
ⓔ Digitalizatn dose
ⓕ Toxicity
ⓖ Treatment of Toxicity.
ⓗ Contraindicatn

ⓓ Therapeutic use :

① for CHF

② for atrial Flutter & Fibrillatn

أنا هنا خايفين على ال ventricles لذلك عايز أقلل ال A.V. conductn

→ Because of the ability to reduce the ventricular rate by prolonging the refractory period of A.V. node

∴ ↓ A.V. conductn

{But} → Digitalis can convert atrial Flutter to atrial Fibrillatn by shortening ARP of atria

∴ facilitate atrial conductivity & excitability

∴ Enhance ectopic foci. وده طبعاً مش كويس

ⓔ Digitalizatn & maintenance dosage :

① Sometimes long term therapy is necessary to treat CHF or atrial Flutter & fibrillatn

② {but} → digitalis has : * Low margin of safety (↓ therapeutic index)
* cumulative drug (slowly eliminated)

∴ used as IV only in emergency. ∴ ↑ toxicity.

③ So → when no urgency → oral digitalizing dose (loading dose) is administered first

then → the maintenance dose is adjusted on basis of clinical & laboratory assessment.

Ⓕ Toxicity : → due to ↑ Ca^{+2} in Cardiac cells [Ca^{+2} overload]
→ this triggers abnormal automaticity & arrythmia.

Symptoms

① anorexia, nausea, vomiting [earliest signs]
علشان ال digitalis لل effect على ال CNS → stimulatn// of CTZ centre

وده موصل بال vomiting centre فـ لذلك بيسبب vomiting

② headache, malaise, fatigue
③ delirium دوشة في الدماغ, hullucinatn//, green yellow vision.
Now digitalis Must be stopped.

④ Cardiac symptoms :

* ventricular extrasystole recognized as premature ventricular beats (PVBs)
due to very ↑ Ca^{+2} > Na^+
∴ Na^+ influx → rapid depolarizatn// so ectopic foci.

* when PVBs are coupled to normal beats in ratio 1 : 1 → the rhythm is called [Bigeminy]
ie// coupling of normal beat with abnormal beat.
يعني كل دقة عادية مع في واحدة بعدها زيادة.

* Partial or// Complete A.V. block [due to very ↓ A.V. Conductn//]

Bigeminy

⑨ Kinds of Toxicity & their reasons

① Acute toxicity

reasons :

* trying to commit a suicide

محاولة للإنتحار

* accidental ingestn of huge dose.

واحد أهبل ضرب علبة الدواء كلها مرة واحدة

② chronic toxicity.

reasons :

* hypercalcemia

المصيبة أصلاً في ال Ca^{+2} فكلام لو عندى ال Ca^{+2} زيادة في الدم → هتبقى نيلة.

* hypomagnesemia

→ Mg^{+2} is Known as physiological antagonist to Ca^{+2}

So its ↓ → leads to ↑ Ca^{+2} effect causing toxicity

يعني هنا زودت ال Ca^{+2} بطريقة غير مباشرة.

* hypokalemia

قلنا في الأول خالص إن ال digitalis بيقوم Competitive inhibitor of Na^+/K^+ pump وكان بيقفل المكان بتاع ال K^+

فبس هو Competitive → يعني لو زودت ال K^+ هيقل ال effect بتاع ال digitalis

→ ولو قللت ال K^+ → هيزيد ال effect بتاع ال Digitalis أوي ويبقى toxicity

* renal insufficiency with digoxin

, hepatic disease (problem) with digitoxin

ال metabolism هيقل → فال conc ↑ → toxicity.

ⓗ treatment of digitalis toxicity

① Cancel one or, two doses of digitalis.

② Correct hypoKalemia by :

- using K^+ supplement
- if using diuretics → use K^+ sparing ones

③ ttt of the induced arrythmia

يعني الـ arrythmia اللي حصلت نتيجة الـ toxicity لازم أعالجها

→ this is done by using antiarrythmic drug

بس مش أي antiarrythmic → عارف ليه؟

→ علشان الـ digitalis بيقلل الـ A.V. conductn,

فلذلك لو استخدمت أي دواء بيقلل الـ A.V. conductn, ممكن يحصل A.V. block

→ لذلك الـ antiarrythmic drug الوحيد اللي ممكن أستخدمه هنا هو الـ Lignocaine اللي له اسم تاني وهو الـ Lidocaine

ده كمان Na^+ channel blocker → class I b → فاكر ولا لأ؟

& don't use antiarrythmic drugs at all → in case of severe acute toxicity

→ because in this case → severe depression in all pacemaker is already found.

④ Use atropine stop inhibitory effect of vagal nerve on heart.

⑤ Use NaEDTA → for Ca^{+2} chelation.

⑥ Digoxin antibodies (digi bind) → obtained from immunized sheep → binds to digoxin, digitoxin → effective when other therapies aren't effective, in case of Acute toxicity.

(I) Contraindications & Drug interaction.

① hypoKalemia & hypercalcemia → ↑ toxicity
& hypomagnesemia

② hyperKalemia → ↓ effect of digitalis
competitive inhibitor. قالنا إنه

③ Quinidine : * it reduces digoxin clearance (renal)
∴ ↑ digoxin $t_{1/2}$

* Quinidine causes displacement to plasma protein bound digitalis
∴ ↑ Free digitalis serum level → Toxicity

يعني في جزء من الـ digitalis ماسك في الـ plasma proteins
فـ الـ Quinidine بيدخل مكان الـ digitalis ويعمله displacement
فـ كده الـ Free digitalis بيزيد فـ يحصل Toxicity لأنه له
Low therapeutic index زي ما قالنا قبل كده.

* Both Quinidine & digitalis → ↓ A.V conductn,
∴ they may cause A.V block.

④ Thiazides, loop diuretics → Cause loss of K^+ → hypokalemia
∴ may cause Toxicity
So we can use K^+ sparing diuretics as spironolactone, triamterene, amiloride.

⑤ Absorptn, may be affected by other drugs as antacids, bran, Kaolin, cholestyramine & activated charcool-

Digitalis

MoA

- Block Na^+/K^+ pump
- ↑ Na^+ so no Na^+ influx
- ↑ intracellular Ca^+

↓

Sarcoplasmic R.

↓

↑ Contraction force

effect

Heart

① ↑ Contractile F
↑ mechanical eff.

② ↓ HR
- Direct K^+/Na^+ ↓ repo ④
- inDirect vagal.

③ ↑ Rhythmicity of myocardial muscle in case ↑ Dose and generate Ectopic

④ ↑ excitability

⑤ ↓ AV Conduction

↓

induced arrythm.

Bp

↑ COP ↓

- ↑ SBP
- ↓ DBP

kidney

- ↑ renal flow →
↑ renal perfusion →
urine formation
- ↓ renine → ↓ Ag II
↓ Na^+/H_2O retention

↓

Diuretic

ECG

- * ↑ PR
- * ↓ QRS
- * inverted T
- * ↓ ST seg.

uses

1. CHF
2. atrial flutter
" fibrilation

??

Toxicity

symptoms

- Nausea - vomiting (CTZ)
- delirium - Halluacination
green yellow vision

Cardic

* ventricular extrasystol (PVBs) → ↑ Ca^+ - ↑ Na^+ in → rapid depolarization

* PVBs coupled c̄ normal beat 1:1 Ratio Bigeminy

* Partial - Complet A.V Block

Types Reasons

1. Acute
↑ dose → sucide
2. chronic

- ↑ hypercalcemia
- hypokalemia
- hypomagnesium
- Renal insufficiency c̄ Digoxin
- liver disease c̄ Digitoxin

Ⅲ

① Cancel 1 or 2 Dose

② Ⅲ hypokalemia

③ Ⅲ arrythmia
lidocaine no effect AV
not Quinidine

④ EDTA

⑤ Atropine vagal

⑥ Digoxin Ab.

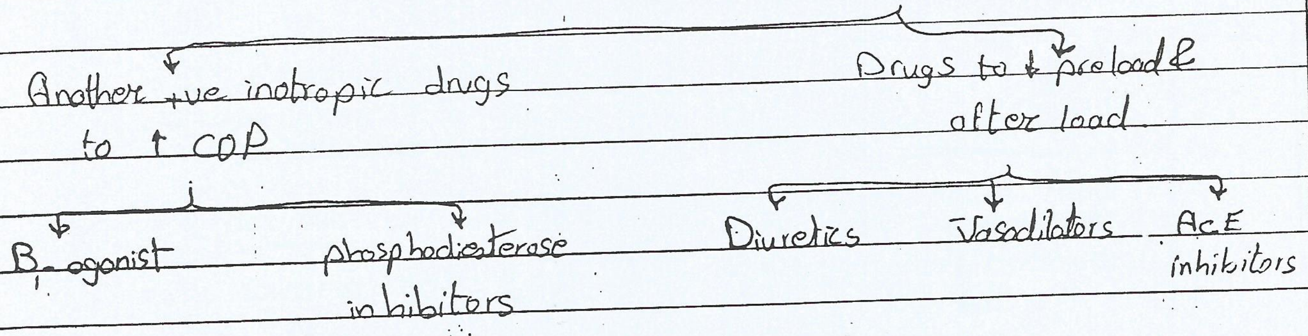
CI

- hypokalemia
- hypomagnessiemia
- hypercalcemia
- Quinidine
- Thiazide
- loop of Diuretic
- Antacid – charcoal
kaolin

كده الـ Digitalis خلص تماماً

← الحمد لله ← أشكرك يارب.

← دلوقتي هناخد



- Another +ve inotropic drugs to ↑ COP
  - B₁ agonist
  - phosphodiesterase inhibitors
- Drugs to ↓ preload & after load
  - Diuretics
  - Vasodilators
  - ACE inhibitors

← أنا آسف جداً جداً إني مش هاقدر أكتب الجزء ده

← لكن أنا هأنزلك المصادر اللي إحنا بنكتب منها وهي:

① projector Dr. Ibtehal
② Book
③ ورق الدرس

← بس الجزء اللي جاي ده مفهوش أي شرح خالص وهما مفهمش ثلاثة أصلاً ودرسناهم قبل كده مع الـ hypertension والـ Arrythmia والـ angina

← يعني مفيش معلومة جديدة

← أنا مش بأقول كده علشان أشيل من على نفسي المسؤلية ← أنا عارف إني غلطان لكن بجد محدش يعرف الزحمة واللي كنا فيه اليومين اللي فاتوا وبرضه أنا آسف جداً جداً جداً

← بس الجزء اللي جاي ده أقدر أقول لكم كل سنة وإنتم طيبين ونشوفكم الترم القادم على خير إن شاء الله

Dr./ KATHY & Dr./ PETRO.

III CHF

- ↓ preload
  ↓ Afterload
  - Diuretics
  - vasodilator
  - ACEI
- ↑ intrinsic Activity by cardiotonic drug
  - Digitalis
    - ACEI
  - β_1 Agonist
    - Dobutamine
    - Dopamine

    III of Acute not Chronic as it hat arrhythmogenic effect inch-

    ↓

    ↑ Ectopic focus
  - Phosphodiesterase inhibitor
    - Amrinone
    - milrinone

    → Phosphodiesterase

    ↓ Breaking down of CAMP

    ↓

    ↑ CAMP (Na^+/K^+ pump) open

    ↓

    ↑ Ca^{++}

    ↓

    Contraction Force

Ca^{+2} ↑ intracellula : ① voltage dep. [illegible]
② receptor
③ ↓ Na/K Atpase
④ phosphodiesterase Inh

K4

loop diuretics. Diuretics that don not cause the loss of potassium include spironolactone, triamterene and amiloride).

(4) ***Absorption of digitalis reduced by*** antacids, bran, kaolin pectate, cholestyramine resin and activated charcoal.

II- Other inotropic drugs:

A- ***β₁-selective adrenoceptor agonist:*** Dobutamine and dopamine are useful in some cases of acute failure. However, they are not used for chronic failure because of their arrhythmogenic effects.

as they ↑ sympathatic effect → stimulation of ectopic foci → arrhythmia

B- ***Phosphodiesterase inhibitors:*** Amrinone and milrinone are the major drugs used. They increase cAMP by inhibiting its breakdown by phosphodiesterase → ↑ cardiac intracellular calcium (similar to β-agonists). They also cause vasodilation, which may be responsible for a major part of their beneficial effect. At very high concentrations, these agents may also increase the sensitivity of the contractile protein system to calcium.

اقلل تكسيره فيزيد
↑ Ca^{+2} intracellular
↓
↑ contraction

Amrinone
milrinone

III- Diuretics:

They are often used in treatment of CHF. Furosemide is a very useful agent for immediate reduction of the pulmonary congestion and severe edema associated with acute CHF or severe chronic failure.

digitalis مش كتير بنستعملها

ف Furosemide &ACEI are 1st line of ttt

III- Angiotensin-Converting Enzyme inhibitors:

They reduce aldosterone secretion, salt and water retention and vascular resistance. Along with diuretics and digitalis, they are now considered among the first-line drugs for chronic heart failure.

V- Vasodliators:

nitroprusside or nitroglycerin is often used for acute severe CHF. The use of these vasodilator drugs is based on the proper adjustment of venous return and reduction of resistance to ventricular ejection → reduction in cardiac size and improved efficiency. They are dramatically effective, especially in cases in which excessive afterload is the major factor in causing the failure (continuing hypertension in an individual who has an infarction). Chronic CHF sometimes responds favorably to oral vasodilators such as hydralazine or isosorbid dinitrate.

Finally Done

Toxicity

Acute
Suicide

Chronic

Treatment of digitalis toxicity

- Correction of potassium deficiency (in most cases of chronic toxicity hypokalemia occurs
- Antiarrhythmic drugs:
  - ✓ lidocaine is favored
- Digoxin antibodies:
  - ✓ Digoxin antibodies, Digibind (obtained from immunized sheep) are extremely effective and should always be used if other therapies appear to be failing
  - ✓ They are effective for both digoxin and digitoxin overdose and may save severely poisoned patients who would otherwise die
- Atropine & NaEDTA

Other Inotropic Drugs

- **β1-selective adrenoceptor agonist:**
  - ✓ Dobutamine and dopamine are useful in some cases of acute failure (also in toxicity)
  - ✓ They are not used for chronic failure because of their arrhythmogenic effects
- **Phosphodiesterase inhibitors:**
  - ✓ Amrinone and milrinone are the major drugs used
  - ✓ They increase cAMP by inhibiting its breakdown by phosphodiesterase → ↑ cardiac intracellular calcium (similar to β-agonists)
  - ✓ They also cause vasodilation
  - ✓ At very high concentrations, they increase the sensitivity of the contractile protein system to calcium

Remember: Voltage dependent Ca^{++} channels
Receptor
Na^+/Ca^{++} exchange pump
↓cAMP degradation

How to ↑ intracellular Ca?

Diuretics & ACE inhibitors

1st line tt

- Furosemide is a very useful agent for immediate reduction of the pulmonary congestion and severe edema associated with acute CHF or severe chronic failure

Also used as 1st line tt.

- ACEI ↓ aldosterone secretion, salt and water retention and vascular resistance
- Along with diuretics and digitalis, ACEI are now considered among the first-line drugs for chronic heart failure

Vasodilators

- Nitroprusside or nitroglycerin is often used for acute severe CHF
- Chronic CHF sometimes responds favorably to oral vasodilators such as hydralazine or isosorbid dinitrate
- The use of these vasodilators is based on the proper adjustment of venous return and reduction of resistance to ventricular ejection → reduction in cardiac size and improved efficiency

(↓ Preload & ↓ Afterload

[redacted]

+ve inotropic Drugs

I Drugs ↑ cAMP in Heart → ↑ Ca^{2+}_{IC} → ↑ Contractility

$ATP \xrightarrow[\text{Cyclase}]{\text{Adenyl}} cAMP \xrightarrow{PDE} Degradation$

B_1 Agonists

⊕ Adenylate Cyclase

1- Dobutamine

2- Dopamine

- used in some case of Acute HF
- c̄ short $t_{\frac{1}{2}}$, Given by IV infusion
- Disadvantages:
  1- Arrhythmia so Not used for chronic HF
  2- Desenstization of receptor c̄ chronic use

PhosphoDiEstrase Inhibitor

eg Amrinone, Milrinone

Actions:
- ↑ Cardiac Contractility
- V.D. (↑ cAMP in Sm Ms)
- at very High Conc.:- ↑ sensitivity of the Contractile Protein to Ca^{2+}

Advantage:
- additive effect c̄ B Agonist
- No Desenstization

Disadvantage: Used for short term

[redacted]

Other lines of Treatment of CHF

1_ **Diuretics** : Furosemide is used in :. Acute HF , Severe chronic HF

. Pulmonary Congestion , edema

"Immediate ↓ in Pulm. Congestion"

↓

1st line therapy

↑

2_ **ACEI** :- :. ↓ Preload , ↓ Afterload

. ↓ Aldosterone

. Alternative is ARBs

3_ **Vasodilators** ; . Acute Case ; Nitroprusside or Nitroglycerine IV

. Chronic case : Hydralazine + Isosorbide Dinitrate

(↓ afterload) (↓ Preload)

used in Case of C-I. to ACEIs